

Клиническое значение аполипопротеинов А и В

Г.А. Чумакова^{1,2*}, О.В. Гриценко¹, Н.Г. Веселовская^{2,3}, Е.В. Вахромеева³,
А.А. Козаренко^{1,2}

¹Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия; ²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. Кемерово, Россия; ³Алтайский краевой кардиологический диспансер. Барнаул, Россия

Clinical role of apolipoproteins A and B

G.A. Chumakova^{1,2*}, O.V. Gritsenko¹, N.G. Veselovskaya^{2,3}, E.V. Vakhromeeva³, A.A. Kozarenko^{1,2}

¹Altay State Medical University. Barnaul, Russia; ²Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia; ³Altay Region Cardiology Dispanser. Barnaul, Russia

Оценка и коррекция традиционных параметров атерогенной дислипидемии являются важными, но не достаточными методами наблюдения за прогрессом атеросклероза, в т.ч. коронарного. Для более точной диагностической и терапевтической оценки необходимо определять уровни АпоАI, АпоВ и их отношение, причем, чем ниже АпоВ/АпоАI, тем ниже сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, апопротеины.

The assessment and correction of the traditional parameters of atherogenic dyslipidemia are important, but not exclusive methods in the management of atherosclerosis, including coronary artery atherosclerosis. More accurate diagnostic and therapeutic assessment requires the measurement of apolipoprotein (Apo) A, ApoB, and their ratio. Lower ApoB/ApoAI ratio values denote lower levels of cardiovascular risk.

Key words: Atherosclerosis, dyslipidemia, apoproteins.

Атеросклероз — хроническое заболевание, развивающееся в течение всей жизни, клинические проявления которого манифестируют спустя десятилетия скрытого развития, характеризующиеся инфильтрацией кровеносных сосудов липидами и лейкоцитами [1]. Существует множество факторов риска (ФР), которые способствуют развитию атеросклероза. Современные данные показывают, что отягощенный семейный анамнез и изменения в метаболизме липидов, включая снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП), аполипопротеина (Апо) А, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), АпоВ, высокий уровень липопротеина (а) (Лп (а)) — важные ФР ишемической болезни сердца (ИБС) [3] и ее эквивалентов, прежде всего сахарного диабета 2 типа (СД-2). Согласно проведенному исследованию Atherosclerosis Risk in Communities Study существует достоверная взаимосвязь между уровнем инсулина крови натощак и степенью атеросклеротического поражения артериальных

стенок. Проспективные, эпидемиологические исследования подтвердили, что гиперинсулинемия (ГИ) увеличивает риск развития атеросклероза коронарных артерий (КА) [4]. Ассоциация между уровнем холестерина (ХС) и риском развития атеросклероза достаточно доказана во многих крупных исследованиях, таких как Framingham Heart Study [5] и других.

Липиды, ХС и ТГ, синтезированные в организме или поступившие с пищей, необходимы каждой клетке человеческого организма. Они поступают в различные ткани в виде специфической транспортной формы в соединении с белками, так называемых липопротеинов, которые отличаются по размеру, а также по составу липидов и белков [6]. Белковые компоненты липопротеинов, так называемые апопротеины, выполняют следующие важные функции:

— способствуют растворению эфиров холестерина (ЭХС) и ТГ посредством взаимодействия с фосфолипидами (ФЛ);

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: g.a.chumakova@mail.ru
Тел.: 8-903-910-80-40

[1,2] Чумакова Г.А. (*контактное лицо) — ¹профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ²в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза; Гриценко О.В. — аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ^{2,3}Веселовская Н.Г. — ²с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ³врач отделения артериальной гипертонии; Вахромеева Е.В. — врач клинической лаборатории; ^{1,2}Козаренко А.А. — ¹н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ²аспирант].

- регулируют взаимодействие липидов с такими ферментами как липецинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ), липопротеинлипаза (ЛПЛ), печеночная липаза;
- связывают липопротеины с рецепторами на поверхности клеток.

Каждый липопротеиновый комплекс имеет в своем составе один или несколько апопротеинов, которые во многом определяют его функциональные свойства [7].

Аполипопротеин АI

Апо группы А являются главными белковыми компонентами ЛВП. Повышение уровней циркулирующих главных апо ЛВП АпоАI и АпоАII рассматривается как предикторы уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Наиболее доказанными антиатерогенными свойствами обладает АпоАI, что является объектом многих исследований [9]. ~ 70 % белка ЛВП составляет АпоАI [9]. АпоАI имеет уникальную структуру и конформационную гибкость, которые, возможно, определяют его основные функции [10]. В АпоАI выделяют 8 полных амфифильных спиралей из 22 аминокислотных остатков и два 11-аминокислотных повтора [11]. Повышение уровня ЛВП и АпоАI приводит к уменьшению риска развития ССЗ. Это связано с их важной ролью в обратном транспорте ХС в печень и с рядом дополнительных протективных свойств, таких как противовоспалительные, антиокислительные и регенеративные в отношении эндотелиальной клетки [12].

АпоАI стабилизирует циркулирующие антиатерогенные частицы ЛВП и управляет их биогенетикой, метаболизмом и функциональными взаимодействиями [13]. Число циркулирующих ЛВП в значительной степени определяется концентрацией его основного апо — АпоАI. В ряде исследований последних лет показано, что АпоАI может быть более важным маркером риска ССЗ, чем традиционный уровень ХС ЛВП. Доказано, что у пациентов с ССЗ уровень АпоАI ниже чем у здоровых людей [14]. В сравнении с плацебо, статины повышают как общий уровень ЛВП, так и АпоАI, причем данное повышение сохраняется на протяжении длительного времени. Хорошо известно, что увеличение уровня ЛВП в значительной степени определяет эффективность статинов по замедлению развития атеросклероза и риска ССЗ [15], в т.ч. при метаболическом синдроме (МС) [16]. Клеточный гомеостаз ХС в значительной степени поддерживается благодаря тому, что АпоАI обеспечивает выход ХС из клеток [17]. АпоАI и АпоАII имеют антиокислительные свойства, а значит способствуют тому, что ЛВП тормозят окислительную модификацию ЛНП [18].

Обогащение ЛВП ТГ вредно, поскольку это приводит к снижению содержания АпоАI в ЛВП. Все субпопуляции ЛВП оказывают следующие биологические эффекты, в которых большую роль играет АпоАI: обеспечивают обратный транспорт ХС, антиокислительный, противовоспалительный, антиапоптозный, вазодилатирующий, антитромбический и антиинфекционные эффекты [19]. Защитное действие АпоАI при обратном транспорте ХС связано с тем, что АпоАI действует как акцептор для захвата ФЛ и свободного ХС в периферических тканях, и транспорта их в печень для выведения и стероидогенеза. АпоАI существует в разнообразных конформациях. Это формы, свободные от липидов (lipid-free/poor), частично связанные с липидами (partially lipidated), и полностью связанные с липидами

(fully lipidated states), что зависит от концентраций липидов в крови. Физиологически липид-свободная форма АпоАI существует в термодинамически неустойчивом состоянии, в результате все АпоАI *in vivo* быстро связывается с липидами. Накоплены данные о том, что липид — свободный АпоАI является основным акцептором ХС от периферических клеток. Каждая молекула организована в пары анипараллельных спиральных связей; так имеются 4 спиральные связи у N — конца и 2 связи у C — конца (рисунок 1) [20].

Липид-свободный АпоАI, секретированный клетками, может функционально взаимодействовать с АТФ-связывающим кассетным транспортером ABCA1, который осуществляет отток ХС и ФЛ из клеток [21,22].

АпоАI в дисковидных ЛВП активизирует фермент ЛХАТ, которая этерифицирует свободный ХС. Так происходит преобразование формы частиц ЛВП от дисковидной до сферической. Выявлены определенные локализации АпоАI, участвующие в активации ЛХАТ, ответственные за усиленную каталитическую активность ЛВП [23,24]. АпоАI также взаимодействует с классом В фагоцитарных рецепторов I типа (SR-BI) [10], которые находятся в печени и стероидогенных тканях, поглощающих ЛВП, тем самым способствуя оттоку ХС от тканей, снижая риск развития раннего атеросклероза [25].

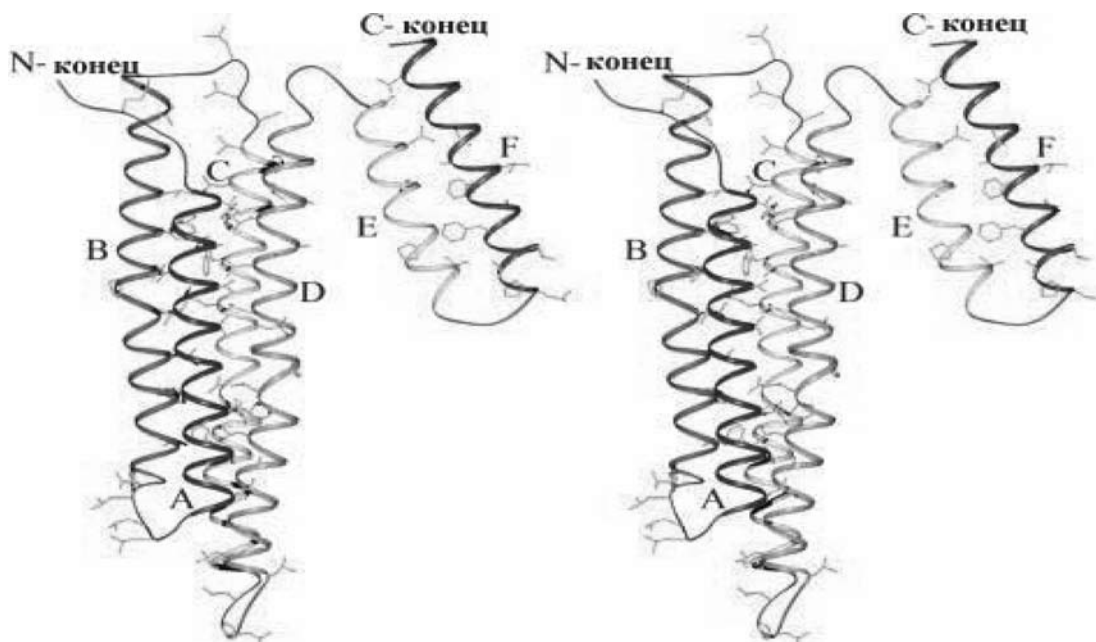
АпоАI связывается с липидами ЛВП главным образом через участок из 22 амфифильных аминокислотных остатков, образующих α -спираль, и отделенных остатками пролина, по которым происходит расщепление спирали [23]. АпоАI — ассоциированные частицы ЛВП, служат акцепторами ХС, секретлируемого клетками [23,26].

Аполипопротеин АII

Больше 95 % плазменного АпоАII связано с ЛВП, что составляет ~20% общей массы ЛВП [27]. Концентрация АпоАII в плазме крови человека при нормальном уровне липидов составляет ~ 30 мг/дл и во многом определяется генетическими факторами [28]. Исследования физиологических эффектов АпоАII доказали их участие в обратном транспорте ХС, а также их антиокислительные, противовоспалительные и другие свойства, благодаря которым ЛВП, как полагают, обладают антиатерогенными свойствами [29,30].

Впервые АпоАII был выделен из плазмы человека в 1972г [28]. АпоАII синтезируется в печени. Зрелая циркулирующая форма АпоАII состоит из 77 аминокислот. В плазме АпоАII человека существует, прежде всего, в виде гомодимера. Цистеиновый остаток АпоАII образует дисульфидную связь со второй молекулой АпоАII [11]. Отличительной чертой аминокислотного состава АпоАII является отсутствие гистидина, аргинина и триптофана. 16 остатков приходится на глутаминовую кислоту, 9 — на лизин, главной аминокислоты с основными свойствами в молекуле АпоАII. Известны несколько изоформ этого апо. Каждый изомер белка содержит связывающий участок, способный взаимодействовать с мембранными рецепторами ЛВП [28].

Гидрофобность человеческого АпоАII является ключевым регулирующим фактором метаболизма ЛВП [31]. Подтверждена сложная метаболическая роль АпоАII, включая его воздействие на плазменную концентрацию ТГ [27]. Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo* на трансгенных моделях мышей показали, что повышенная экспрессия АпоАII человека ассоциирована с низким уровнем ЛВП в плазме и гипертриглицеридемией (ГТГ),



Примечание: Шесть спиралей (А, В, С, D, E, F). Гидрофобные остатки окрашены более темным цветом.

Рис. 1 АпоА1 [20]; Стереоскопическая структура АпоА-I.

обусловленной сниженным катаболизмом ТГ-богатых частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и хиломикронов (ХМ) в результате ингибирования ЛПЛ и печеночной липазы. Показано, что после жировой нагрузки, АпоАII соединяются с ТГ-богатыми частицами, нарушают их катаболизм и индуцирует ГТГ, степень (ст.) и продолжительность которой зависит от ст. экспрессии АпоАII.

Таким образом, АпоАII влияет на структуру, ремоделирование, метаболические превращения ЛВП, модифицируя липидный метаболизм. Как показало изучение функционального полиморфизма 265Т/С промотора гена АпоАII в группе (гр.) здоровых 50-летних мужчин, АпоАII способствует накоплению висцерального жира и нарушению метаболизма крупных частиц ЛОНП. Даже небольших изменений концентрации АпоАII в плазме уже достаточно для проявления ГТГ после приема пищи [28]. Уровень АпоАII связан с плазменной концентрацией свободных жирных кислот (СЖК) и ТГ, а также с СД-2, атеросклерозом и абдоминальным ожирением (АО) [27].

Методами молекулярной биологии доказано, что вариации в гене АпоАII приводят к изменению секреции инсулина и оказывают влияние на уровень глюкозы после углеводной нагрузки. Более высокий уровень АпоАII также сопряжен с нарушенным углеводным обменом, проявляющимся снижением функциональной способности β -клеток поджелудочной железы, уменьшением чувствительности тканей к инсулину, рассчитанной с учетом массы тела (МТ), уровней глюкозы и инсулина в тесте толерантности к глюкозе (ТТГ), а также изменением состава ФЛ ЛВП [28].

Установлено, что ЛВП плазмы человека представлены двумя главными типами частиц, отличающимися размером, плотностью и составом. В соответствии с видами белковых компонентов различают липопротеины, содержащие АпоАI и АпоАII (ЛПА-I: А-II), и частицы, в состав

которых входит только АпоАI (ЛПА-I) [32]. Несмотря на некоторые противоречия в экспериментальных данных, полученных *in vitro*, принято считать, что АпоАI является более активным акцептором клеточного ХС и более эффективен в отношении селективного поглощения ЭХС клеткой, чем ЛПАI: АII [28]. Гиперэкспрессия АпоАII у мышей увеличивает риск атеросклероза, возможно потому, что АпоАII удаляет АпоАI от ЛВП. Это может влиять на нормальную способность АпоАI, содержащих ЛВП транспортировать клеточный ХС к печени для его экскреции. Именно поэтому АпоАII считают проатерогенными апо [11].

При патологических состояниях, характеризующихся низким уровнем ЛВП в плазме крови и умеренной ГТГ — Танжерская болезнь, гиперлипопротеинемия (ГЛП) 5 типа, АпоАII обнаруживается в составе ЛОНП. Предполагается, что снижение эффективности катаболизма ЛОНП под действием ЛПЛ связано с присутствием в этих частицах АпоАII. Аналогичная ситуация, возможно, реализуется при постпрандиальной ГТГ и низком уровне ЛВП в плазме крови у пациентов с МС. Высказано предположение, что при патологических условиях частицы АпоАI утрачивают свою способность функционировать в качестве эффективных акцепторов клеточного ХС, и удаление ХС из клеток может поддерживаться частицами ЛПАI: АII.

Изучение взаимосвязи между уровнем АпоАII в сыворотке крови и риском развития ИБС в проспективном исследовании EPIC (Evaluation of c7E3 Fab in the Prevention of Ischemic Complications) — Norfolk cohort study показало, что более высокий уровень АпоАII ассоциирован с меньшим риском развития ИБС без клинических проявлений заболевания. Защитный эффект АпоАII оставался значимым после коррекции на эффекты АпоАI, ХС ЛВП, концентрации и размер ЛВП, что указывает на возможное наличие собственно антиатерогенных свойств АпоАII [28].

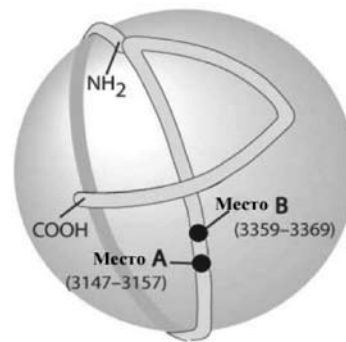
АпоАI Milano

АпоАI Milano — первый описанный мутант АпоАI, который отличается от белка дикого типа единственной заменой аминокислоты R173C, что приводит к формированию гомодимера (АпоАI М — АпоАI М) и гетеродимера с АпоАII (АпоАI М — АпоАII). У носителей мутанта, все гетерозиготы, наблюдается очень низкий плазменный уровень ЛВП и умеренная ГТГ [33], но толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) у них не отличается от таковых у близких родственников, живущих в тех же самых условиях и имеющих нормальный уровень ЛВП [34]. Эти наблюдения предполагают наличие особого специфического защитного эффекта АпоА-I М [33].

Проведено исследование, результаты которого показали, что генотерапия АпоАI Milano (n=15) уменьшала риск развития аортального атеросклероза на 65 % (p<0,001), тогда как дикый тип АпоАI (n=11) уменьшал его на 25 % (p=0,01) [35]. Несмотря на проатерогенный липидный профиль, который обычно ассоциируется с высоким риском преждевременного развития ССЗ (снижение уровня ЛВП, повышение ТГ), носители АпоАI М не демонстрируют рост ССЗ [36]. Это позволило предположить, что АпоАI М-мутация увеличивает кардио-протективные эффекты [37], тогда как другие авторы полагают, что дикый тип АпоАI и АпоАI М функционально эквивалентны. Было показано на мышах, что экспрессия человеческого АпоАI М не имела защитного преимущества над АпоАI геном [38]. АпоАI М формирует гомодимер АпоАI М/АпоАI М, который обладает большей удаляющей ХС способностью [39]. Клинические испытания, при которых повторно проводили внутривенные (в/в) инъекции АпоАI М-ФЛ комплексов, продемонстрировали регресс существующих атером после 5 нед. лечения [40]. В одном из экспериментальных исследований показано, что однократное введение ЕТС-216 (рекомбинантного apoA-Im/1-palmitoyl,2-oleoyl phosphatidylcholine complex) домашним свиньям, уменьшало степень сужения просвета стента из-за сокращения гиперплазированной интимы. На 28 день после введения ЕТС-216 у животных наблюдалось значительное улучшение значения индекса средней потери просвета — 21 + / -22 % vs 43 + / -13 % (p=0,01). Гистоморфометрический анализ показал, что ЕТС-216 сокращает индекс стеноза — 0,76 + / -0,15 vs 0,59 + / -0,15 (p=0,01) и увеличивает область просвета — 2,1 + / -1,4 vs 3,7 + / -1,8 мм (p=0,02). Регрессионный анализ показал значимые различия величины просвета (p=0,004), области неоинтимы (p=0,003), индекса стенозирования (p=0,001), и толщины неоинтимы (p=0,003). Эти данные позволяют предположить, что местное внутрикоронарное введение ЕТС-216 может быть полезно для предотвращения рестеноза после стентирования коронарных артерий (КА) [41].

Аполипопротеин В

ЛНП частицы — главные переносчики циркулирующего ХС, и они играют ключевую роль в передаче и метаболизме ХС [5]. Однако, увеличиваются подтверждения того, что другие липопротеины, богатые ТГ, такие как ЛОНП и липопротеины промежуточной плотности (ЛПП) несут гораздо больший атерогенный потенциал. Каждая из частиц ЛНП, ЛПП, ЛОНП несет только молекулу АпоВ-100 [42]. АпоВ представляет общее количество циркулирующих атерогенных частиц [43], в состав которого входят АпоВ-100 — белок массой 513 кДа, АпоВ-48 — белок массой 241 кДа [11]. Апо В-100 состоит из 4536 аминокислотных остатков (рисунок 2).



МестоА Lys Ala Gln Tyr Lys Lys Asn Lys His Arg His
МестоВ Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly Leu Lys Leu Ala

Примечание: Два места (А и В) вовлечены в закрепление АпоВ-100 на ЛВП к протеогликанам. Места А и В обозначены на рисунке и их основная последовательность дана ниже. Место В является также связывающим участком для рецептора ЛВП.

Рис. 2 Аполипопротеин В [2]. Организация АпоВ-100 на частице ЛВП.

АпоВ-48 является усеченной формой АпоВ-100, состоящей из остатков аминокислот 1-2152 и произведенной введением преждевременного стоп — кодона в mRNA последовательности альтернативной mRNA, соединенной комплексом АРОВЕС-1. АпоВ-48 синтезируется в кишечнике и участвует в формировании и секреции ХМ. АпоВ-100 синтезируется в печени и является важным структурным компонентом ЛОНП, ЛПП, ЛНП. АпоВ-100 также служит лигандом для рецепторов, усиливающих захват ЛНП различными клетками [44].

АпоВ-100 располагается вокруг липопротеина в виде “пояса”. Первичная структура АпоВ включает множество гидрофобных и амфифильных последовательностей, которые образуют α-спирали и β-складчатые листы по всей длине молекулы и, вероятно, функционирующие как липид-связывающие домены [11]. N-концевой домен АпоВ играет важную роль в сборке АпоВ-содержащих липопротеинов [45]. N-концевой домен АпоВ-100 на участке между 3000 и 3700 аминокислотными остатками важен для закрепления АпоВ-100 на рецепторе ЛНП. Не имея N-концевого домена АпоВ-100, АпоВ-48 не может связываться с рецептором ЛНП [11]. АпоВ-100 связывается с рецепторами на поверхности клеток, определяет место захвата и скорость деградации других компонентов липопротеинов, в частности ХС [7]. В связи с тем, что АпоВ-100 нерастворим в водной среде, он связан с частицами липопротеинов и никогда не обнаруживается в плазме в свободном виде [44].

Результаты исследований подтверждают высокую значимость уровня АпоВ-100 как предиктора развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). В исследованиях IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) у 1522 обследованных повышенный уровень АпоВ-100 достоверно коррелировал с высоким риском развития атеросклероза [46]. Эпидемиологические и клинические испытания указывают на то, что АпоВ превосходит любой из показателей ХС, для выявления повышенного риска развития ССЗ и для оценки эффективности проводимой липид-понижающей терапии [47].

Исследования показали, что существуют различия в АпоВ между пациентами с СД-2 и без него. Уровень АпоВ

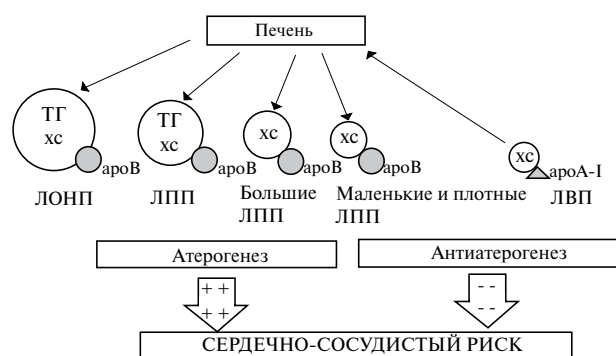


Рис. 3 Место apoB и apoA-I в оценке риска ССЗ [53].

значительно выше у женщин, с СД, в отличие от мужчин [48]. В ходе Copenhagen City Heart Study были изучены 9231 пациентов, женщин и мужчин без признаков атеросклеротического поражения, у которых в течение 8 лет наблюдали следующие сердечно-сосудистые события (ССС): ИБС, ИМ, ишемическая цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ишемический инсульт (ИИ) и любое другое ишемическое ССС. Было показано, ApoB прогнозирует ишемические ССС у обоих полов лучше, чем ЛНП [49]. При МС и при СД-2 ApoB в липопротеинах могут гликозилироваться, особенно в малых плотных ЛНП. Уровень гликированных ApoB может отражать атерогенный риск при СД-2 [50].

Отношение ApoB/ApoA

Концентрация ЛНП долгие годы была главным показателем в оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) и главной мишенью для лечения. Несмотря на значительный прогресс в предупреждении ССЗ за последние десятилетия, существует практически единодушное согласие среди эпидемиологов и клиницистов, что оценка коронарного риска, базирующегося исключительно на уровне ХС ЛНП, не является оптимальной [51], в особенности у людей с промежуточным риском [52]. Были сделаны попытки поиска независимого или нового ФР ССЗ [53].

ApoB является важным протеином, содержащимся в ЛНП, в ЛПП и в ЛОНП; ApoA-I — протеином ЛВП. Отношение ApoB/ApoA-I служит ценным параметром для определения атерогенного риска. В настоящее время существуют достаточное количество фактов, демонстрирующих, что это отношение лучше для оценки сосудистого риска, чем отношение ХС/(ХС — ЛНП). В исследовании INTERHEART впервые было показано, что отноше-

ние ApoB/ApoA-I является более мощным ФР ССЗ, чем курение, артериальная гипертензия (АГ) и другие хорошо известные ФР [54]. В ходе исследования AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality Risk) у > 120 тыс. пациентов > 40 лет были определены ApoA-I и ApoB и изучена частота развития ИМ. По результатам исследования повышение значения отношения ApoB/ApoA-I было связано с повышением коронарного риска, причем более сильного, чем повышение значений отношений ХС/(ХС-ЛНП) и (ХС-ЛНП)/(ХС-ЛВП) [55]. Даже при учете влияния других липидов, липопротеинов, холестеринных отношений, ценность отношения ApoB/ApoA-I не уменьшилась [56]. Это отношение отражает баланс между двумя полностью противоположными процессами: транспорт ХС к периферическим тканями и обратным транспортом к печени [57] (рисунок 3).

ApoB/ApoA-I отношение ассоциировано с присутствием отдельных компонентов МС [58], в т.ч. с инсулинорезистентностью (ИР). Независимо от традиционных ФР, компонентов МС и провоспалительных маркеров, это отношение добавляет независимую информацию к предсказанию увеличенного ССР [59,60]. Прогнозирующая способность одного только ApoB для стратификации риска ССЗ была сопоставима с отношением ApoB/ApoA-I и была выше, чем любое из обычных клинических измерений липидов [61]. Был оценен ССР у 391 мужчины, наблюдавшегося в течение 6,6 лет. У пациентов с исходным соотношением ApoB/ApoA-I не < 0,9 достоверно чаще развивались ССС, чем у мужчин с более высокими значениями этого показателя с отношением шансов (ОШ) 3,07. Напротив, при уровнях ХС ЛНП > 3,4 ммоль/л ССР практически не менялся (ОШ 1,04). Шведские ученые считают, что отношение ApoB/ApoA-I является более надежным предиктором ССР, чем уровень ХС ЛНП [62]. Результаты указывают, что отношение ApoB/ApoA-I — простой, точный новый ФР ССЗ [63].

Таким образом, оценка и коррекция традиционных параметров атерогенной дислипидемии являются важными, но недостаточными способами наблюдения за прогрессом атеросклероза, в т.ч. коронарного. Для более точной диагностической и терапевтической оценки необходимо определять уровни ApoA-I и ApoB и их отношение, причем, чем ниже ApoB/ApoA-I, тем ниже ССР. Возможно, эти параметры могут иметь значение при прогнозировании долгосрочной эффективности оперативной реваскуляризации миокарда при коронарном атеросклерозе.

Литература

- Mathieu P, Pibarot P, Després J-P. Metabolic Syndrome: The Danger Signal in Atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(3): 285-302.
- Olofsson S-O, Wiklund O, Borén J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(4): 491-502.
- Baroni MG, Berni A, Romeo S, et al. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. *BMC Med Genet* 2003; 4: 8.
- Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под редакцией акад Чазова Е.И., чл.-кор. РАНН Кухбарчука В.В., проф. С.А.Бойцова. М.: "MEDICA" 2007; 736 с.
- Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos TD, et al. LDL cholesterol estimation in patients with the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis* 2006; 5: 8.
- Hübner K, Schwager T, Winkler K, et al. Computational Lipidology: Predicting Lipoprotein Density Profiles in Human Blood Plasma. *PLoS Comput Biol* 2008; 4(5): e1000079.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Кардиоваск тер проф* 2009; 6 (приложение 3): 15.
- Kyung-Hyun Cho, Jae-Ryong Kim. A reconstituted HDL containing V156K or R173C apoA-I exhibited anti-inflammatory activity in apo-E deficient mice and showed resistance to myeloperoxidase-mediated oxidation. *Exp Mol Med* 2009; 41(6): 417-28.

9. Brouillette CG, Anantharamaiah GM, Engler JA, et al. Structural models of human apolipoprotein A-I: critical analysis and review. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1531(1-2): 4-46.
10. Gorshkova IN, Tong Liu, Horng-Yuan Kan, et al. Structure and Stability of Apolipoprotein A-I in Solution and in Discoidal High Density Lipoprotein Probed by Double Charge Ablation and Deletion Mutation. *Biochemistry* 2006; 45(4): 1242-54.
11. Ожирение и нарушение липидного обмена. Под редакцией акад. РАН и РАМН Дедова И.И., чл. — кор. РАМН Г.А. Мельниченко. М.: “Рид Элсивер” 2010; 264 с.
12. Dao-Quan Peng, Brubaker G, Zhiping Wu, et al. Apolipoprotein A-I tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidase mediated loss of function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(11): 2063-70.
13. Chetty PS, Mayne L, Lund-Katz S, et al. Helical structure and stability in human apolipoprotein A-I by hydrogen exchange and mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(45): 19005-10.
14. Ooi EMM, Watts GF, Nestel PJ, et al. Dose-Dependent Regulation of High-Density Lipoprotein Metabolism with Rosuvastatin in the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 430-7.
15. McTaggart F, Jones P. Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22(4): 321-38.
16. Sharifi F, Mousavinasab SN, Saeini M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in an Adult Urban Population of the West of Iran. *Exp Diabetes Res* 2009; 2009: 136501.
17. Kuo-Liong Chien, Wei J, Chen, Hsiu-Ching Hsu, et al. Segregation analysis of apolipoprotein A1 levels in families of adolescents: A community-based study in Taiwan. *BMC Genetics* 2006, 7:4doi:10.1186/1471-2156-7-4.
18. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004; 95(8): 764-72.
19. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, et al. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J* 2010; 31(2): 149-64.
20. Ajees AA, Anantharamaiah GM, Mishra VK, et al. Crystal structure of human apolipoprotein A-I: Insights into its protective effect against cardiovascular diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(7): 2126-31.
21. Van V, Eck M, Pennings M, Hoekstra M, et al. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(3): 307-15.
22. Chroni A, Liu T, Gorshkova I, et al. The central helices of ApoA-I can promote ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)-mediated lipid efflux. Amino acid residues 220-231 of the wild-type ApoA-I are required for lipid efflux in vitro and high density lipoprotein formation in vivo. *J Biol Chem* 2003; 278(9): 6719-30.
23. Tall AR, Breslow JL, Rubin EM. Genetic disorders affecting plasma high — density lipoproteins. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 2001; 2: 2915-36.
24. Cho KH, Durbin DM, Jonas A. Role of individual amino acids of apolipoprotein A — 1 in the activation of lecithin: Cholesterol acyltransferase and in HDL rearrangements. *J Lipid Res* 2001; 42: 379-89.
25. Krieger M. Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. *J Clin Invest* 2001; 108(6): 793-7.
26. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HLD as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 193-205.
27. Castellani LW, Nguyen CN, Charugundla S. Apolipoprotein AII Is a Regulator of Very Low Density Lipoprotein Metabolism and Insulin Resistance. *J Biol Chem* 2008; 283(17): 11633-44.
28. Дислипидемии и атеросклероз. Под ред. проф., акад. РАМН Р.Г. Оганова. М.: “ГЭОТАР — МЕДИА” 2009; 160 с.
29. Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A: A31-5.
30. Castellani LW, Navab M, Van Lenten BJ, et al. Overexpression of apolipoprotein AII in transgenic mice converts high density lipoproteins to proinflammatory particles. *J Clin Invest* 1997; 100(2): 464-74.
31. Kalopissis AD, Pastier D, Chambaz J. Apolipoprotein A-II: beyond genetic associations with lipid disorders and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(2): 165-72.
32. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, et al. Effects of Weight-Loss by Exercise and by Diet on Apolipoproteins A-I and A-II and the Particle-Size Distribution of High-Density Lipoproteins in Men. *Metabolism* 1992; 41(4): 441-9.
33. Rocco AG, Mollica L, Gianazza E, et al. A Model Structure for the Heterodimer apoA-I_{Milano}-apoA-II Supports Its Peculiar Susceptibility to Proteolysis. *Biophys J* 2006; 91(8): 3043-9.
34. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, et al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I (Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation* 2001; 103(15): 1949-54.
35. Wang L, Sharifi BG. Bone Marrow Transplantation Shows Superior Atheroprotective Effects of Gene Therapy With Apolipoprotein A-I Milano Compared With Wild-Type Apolipoprotein A-I in Hyperlipidemic Mice. *JACC* 2006; 48(7): 1459-68.
36. Franceschini G, Vecchio G, Gianfranceschi G, et al. Apolipoprotein A-I_{Milano}: accelerated binding and dissociation from lipids of a human apolipoprotein variant. *J Biol Chem* 1985; 260: 16321-5.
37. Parolini C, Marchesi M, Lorenzon P, et al. Dose-related effects of repeated ETC-216 (recombinant apolipoprotein A-I Milano/1-palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine complexes) administrations on rabbit lipid-rich soft plaques: in vivo assessment by intravascular ultrasound and magnetic resonance imaging. *JACC* 2008; 51(11):1098-103.
38. Parolini C, Chiesa G, Gong E, et al. Apolipoprotein A-I and the molecular variant apoA-I (Milano): evaluation of the antiatherogenic effects in knock-in mouse model. *Atherosclerosis* 2005; 183(2): 222-9.
39. Calabresi L, Canavesi M, Bernini F, et al. Cell cholesterol efflux to reconstituted high-density lipoproteins containing the apolipoprotein A-IMilano dimer. *Biochemistry* 1999; 38(49): 16307-14.
40. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 90(17): 2292-300.
41. Kaul S, Rukshin V, Santos R, et al. Intramural delivery of recombinant apolipoprotein A-IMilano/phospholipid complex (ETC-216) inhibits in-stent stenosis in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003; 107(20): 2551-4.
42. Andrikoula M, McDowell IF. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(4): 271-8.
43. Harper CR, Jacobson TA. Using Apolipoprotein B to Manage Dyslipidemic Patients: Time for a Change? *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5): 440-5.
44. Richardson PE, Manchekar M, Dashti N, et al. Assembly of Lipoprotein Particles Containing Apolipoprotein-B: Structural Model for the Nascent Lipoprotein Particle *Biophys J* 2005; 88(4): 2789-800.
45. Jiang ZG, Gantz D, Bullitt E, et al. Defining Lipid Interacting Domains in the N-terminal Region of Apolipoprotein B. *Biochemistry* 2006; 45(39): 11799-808.

46. Арабидзе Г.Г., Ипатов А.И., Полякова О.В. и др. Аполипопротеин В100 и липопротеид (а) как факторы риска развития острого инфаркта миокарда. *Клин фармаколог* 2005; 14 (5): 87-9.
47. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006; 259(3): 247-58.
48. Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, et al. Diabetes, Abdominal Adiposity, and Atherogenic Dyslipoproteinemia in Women Compared With Men. *Diabetes* 2008; 57(12): 3289-96.
49. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(3): 661-70.
50. Younis HN, Soran H, Sharma R, et al. Small-dense LDL and LDL glycation in metabolic syndrome and in statin-treated and non-statin-treated type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7(4): 289-95.
51. Superko HR, King S. III Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117: 560-8.
52. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *JACC* 2005; 46(1): 158-65.
53. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
54. Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 757-65.
55. Walldius G, Junger I, Aastveit AH, et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(12): 1355-63.
56. Walldius G, Junger I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy — a review of evidence. *J Intern Med* 2006; 259: 493-519.
57. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006; 259(5): 481-92.
58. Sierra-Johnson J, Somers VK, Kuniyoshi FH, et al. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1369-73.
59. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 2637-43.
60. Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio and insulin resistance: sorting out the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28: 2563-4.
61. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J* 2009; 30(6): 710-7.
62. Schmidt C, Fagerberg B, Wikstrand J, et al. ApoB/apoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 178-85.
63. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 259(5): 493-519.

Поступила 07/02-2011